

SONDER-ABDRUCK
aus der
ZEITSCHRIFT FÜR ALTERSFORSCHUNG
1953, 7. Band, Heft 3

**Nachprüfung
des biologischen Altersindex nach Hundt**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Ingeborg Gelpke-Halbach
Tecknau, Baselland

Mit 9 Abbildungen und 4 Tabellen



VERLAG THEODOR STEINKOPFF / DRESDEN UND LEIPZIG

1954

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von

Priv.-Doz. Doktor H. Willenegger

Tag der Promotion: 5. Juli 1952

Erschienen in der Zeitschrift für Altersforschung, Band VII, Heft 3

Oktober 1953



Lebenslauf

Am 20. Juni 1923 wurde ich, Ingeborg Gelpke-Halbach, Tochter des Handelsvertreters Günther Halbach, in Schopfheim, Kreis Lörrach, geboren. Nach vier Grundschuljahren und Besuch des Realgymnasiums Eichwalde, Kreis Teltow, sowie der Oberschule für Mädchen in Berlin SW 68, Kochstraße 66, legte ich dort im Frühjahr 1942 die Reifeprüfung ab. Nach einem Medizinstudium von 5 vorklinischen und 7 klinischen Semestern an den Hochschulen Jena, Berlin, Freiburg i. Br. und Basel, machte ich daselbst im Jahre 1951 das Staatsexamen. In der Folgezeit beendete ich meine Dissertation in der Chirurgischen Universitätsklinik Basel.

Einleitung

Im Jahre 1936 ist aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn durch Hundt ein biologischer Altersindex publiziert worden.

Wer sich mit der wissenschaftlichen Erforschung des alternden Menschen beschäftigt, sieht sich immer wieder vor die Schwierigkeit gestellt, keinen objektiven Maßstab für die allgemeine Widerstandskraft des alternden Menschen zu besitzen. Diese Schwierigkeit empfindet vor allem der Chirurg, der heute auf dem Hintergrunde einer verbesserten Narkosetechnik, der Antibiotika und der Schockbekämpfung auch an alten Patienten in viel weiterem Ausmaße Operationen ausführen darf, als dies noch vor wenigen Jahren der Fall war.

Für die Beurteilung der allgemeinen Widerstandskraft des alternden Menschen bildet die Zahl der Jahre, d.h. das chronologische Altern, kein Kriterium. Menschen gleicher Altersklassen sind bezüglich Operabilität sehr verschieden zu beurteilen. Die klinischen Untersuchungsmethoden, wie z.B. Herzuntersuchung, Leber- und Nierenfunktionsprüfung, lassen ebenfalls keine sicheren Anhaltspunkte gewinnen, in welchem Umfange der alternde Mensch den erweiterten Möglichkeiten und Belastungen der modernen Chirurgie ausgesetzt werden darf. Uns fehlt ein Maßstab für die Beurteilung des biologischen Alterns (A. L. Vischer), ähnlich den verschiedenen Evolutionszeichen, die wir beim wachsenden Organismus kennen, wie z.B. die Entwicklung der Zähne, der Epiphysen und das Eintreten des Stimmbruchs. Für die Erfassung der Involution im Alter fehlen derartige Kriterien.

Trotz aller Fortschritte in den klinischen Untersuchungsmethoden ist der Chirurg beim Treffen der letzten Entscheidung auf die intuitive Erfassung seines alternden Patienten angewiesen, also auf das, was wir als den klinischen Blick bezeichnen, eine Eigenschaft, die der ärztlich Begabte nur durch langjährige persönliche Erfahrung gewinnen kann. Aus diesem Grunde wird ganz besonders der Chirurg jeden Test begrüßen, der ihm in der objektiven Erfassung des alternden Menschen weiterhilft.

Das Altersheim am Bürgerspital Basel und die Chirurgische Universitätsklinik Basel haben sich daher gemeinsam für die Arbeit von Hundt interessiert. Die Resultate derselben sind zunächst so verblüffend, daß sich sowohl aus praktischen wie wissenschaftlichen Gründen eine Nachprüfung gerechtfertigt hat.

Kurze Darstellung der Arbeit von Hundt

Im Rahmen von Arbeiten, die in den dreißiger Jahren an der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn über die Physiologie des Alterns gemacht wurden, übertrug man Hundt die Aufgabe, die osmotische Resistenz der Erythrozyten in den verschiedenen Lebensaltern zu untersuchen.

Diesen Untersuchungen wurde die Arbeitshypothese vorangestellt, daß die Produktionsintensität des Knochenmarks mit zunehmendem Alter absinke, was einen Rückgang der Retikulozyten zur Folge habe. Methodisch ist man von den Ergebnissen einiger Vorversuche ausgegangen. Vor und nach Aderlässen wurden gleichzeitig Retikulozytenzählungen und Resistenzbestimmungen gemacht. Man fand nach dem Aderlaß jeweils eine geringe Resistenzzunahme, die als Ausdruck eine Retikulozytenvermehrung interpretiert worden ist.

Für die Resistenzbestimmungen wurde von einer 1,0%igen Normosallösung eine Verdünnungsreihe von 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2 und 0,1% hergestellt und als hypotones Testmilieu verwendet. Hundt arbeitete nach der Zählmethode. Er entnahm das Blut aus dem Ohrläppchen, zog es in Erythrozytenpipetten auf und füllte mit den entsprechenden Normosallösungen nach. Nach kräftigem Schütteln und zweistündigem Aufbewahren in Thermostaten bei 37,5° C zählte er aus.

Im ganzen wurden 534 Personen untersucht, etwa 50 je Lebensjahrzehnt. Hundt prüfte das Blut jeder einzelnen Person mittels einer vollständigen Verdünnungsreihe. Für die Bewertung griff er aber nur diejenigen Erythrozytenzahlen heraus, welche beim Röhrchen mit 0,2%iger Normosallösung ausgezählt wurden. Unter den etwa 50 Personen, die sich auf jede einzelne Altersgruppe (1—10jährige, 11—20jährige, 21—30jährige, 31—40jährige, 41—50jährige, 51—60jährige, 61—70jährige, 71—80jährige, 81—90jährige und 91—100jährige) verteilt haben, hat er nur zwei Erythrozytenwerte herausgenommen, nämlich den niedrigsten und den höchsten und hat daraus den für die betreffende Altersgruppe charakteristischen Durchschnittswert errechnet (Tabelle 1).

Die Resultate von Hundt zeigen eine auffallend regelmäßige Abnahme der osmotischen Resistenz mit zunehmendem Lebensalter. Hundt führte diese Resistenzverminderung im Alter auf eine relative Anreicherung des Blutes mit weniger widerstandsfähigen, alten Erythrozyten zurück. Er glaubt, darin einen Beweis für die abnehmende Proliferationstätigkeit des Knochenmarks gefunden zu haben und ist der Auffassung, daß sich auf Grund osmotischer Resistenzbestimmungen ein biologischer Altersindex aufbauen läßt.

Tabelle 1. Erythrozytenzahl (osmotische Resistenz) nach zweistündigem Kontakt mit 0,2%iger Normosallösung

Altersklassen Jahre	Min.-Wert	Max.-Wert	Durchschnittswert
1— 10	7800	350000	17482,2
11— 20	7000	27500	13856,4
21— 30	8200	22000	11882,4
31— 40	5000	23500	11444,8
41— 50	3500	25200	10742,3
51— 60	1000	16400	6825,4
61— 70	1500	14500	5825,4
71— 80	1333	17000	5817,0
81— 90	1000	6500	2140,9
91—100	1000	6000	902,7

Kritische Bemerkungen zur Methode von Hundt

Es dürfte wohl richtig sein, wenn Hundt in der Resistenzprüfung ein Kriterium für den Gehalt des Blutes an jugendlichen Erythrozyten erblickt, vorausgesetzt, daß keine bestimmte hämatologische Erkrankung vorliegt. Zum mindesten ist von hämatologischer Seite verschiedentlich darauf hingewiesen worden, daß die Retikulozyten am widerstandsfähigsten sind (Heilmeyer). In diesem Sinne sprechen auch Untersuchungen mit konserviertem Höhenblut (Willenegger). Beim retikulozytenreichen Blut von Menschen, die sich lange Zeit in großer Höhe aufgehalten haben, wird die Resistenzbreite nach der hypotonen Seite hin erweitert. Hingegen muß die Behauptung von Hundt, daß der relative Gehalt an Retikulozyten mit dem Alter absinke, als sehr fraglich dahingestellt bleiben. Nach heute allgemein anerkannten Ansichten der Hämatologen ist die normale Altersschichtung der Erythrozyten im strömenden Blut keinen faßbaren altersbedingten Veränderungen ausgesetzt. Schon aus diesem Grunde müssen wir die Arbeitshypothese von Hundt in Zweifel setzen. Mit der gleichen Kritik müssen wir auch den Untersuchungen selber begegnen, wenn damit diese Arbeitshypothese bewiesen sein soll.

Trotz dieser Kritik, die wir glauben aussprechen zu müssen, scheint uns der Gedanke einer Resistenzprüfung der Erythrozyten als Alterstest doch nicht abwegig zu sein, allerdings von einer etwas anderen Arbeitshypothese ausgehend: Die wissenschaftliche Forschung am konservierten Blut lehrt, daß der allmähliche Zerfall der roten Blutkörperchen auf dem Wege der osmotischen Hämolyse erfolgt. Wir wissen weiter, daß die roten Blutkörperchen des konservierten Blutes längere Zeit überleben. Sie zeigen innerhalb der ersten Aufbewahrungsstunde einen aeroben Stoffwechsel, der dann in eine anaerobe Phase übergeht und über Wochen hin anhalten kann, namentlich dann, wenn das konservierte Blut in einem Stabilisator mit Zuckerzusatz aufbewahrt wird. Das Hauptmerkmal dieser Stoffwechselvorgänge ist die Glykolyse des in der Konserve enthaltenen Zuckers unter Bildung von Milchsäure. Wir kennen ferner einen Phosphorstoffwechsel und müssen noch andere

Stoffwechselvorgänge vermuten. Erythrozytenzerfall und Hämolyse erfolgen um so langsamer, je intensiver diese Stoffwechselvorgänge vor sich gehen und je langsamer sie sich erschöpfen. Ferner ist noch auf eine weitere Tatsache hinzuweisen: Die osmotische Hämolyse vollzieht sich auf dem Boden von Permeabilitätsveränderungen an der Erythrozytenmembran, welche zunächst nur einen Ionenaustausch nach sich ziehen. Zuletzt tritt zunehmende Permeabilität für das Hämoglobin in Erscheinung, so daß der Erythrozyt bis auf seinen Stromarest zerfällt. Es ist nach den heutigen Anschauungen recht wahrscheinlich, daß diese Permeabilitätsveränderungen mit einer Eiweißdenaturierung der Erythrozytenmembran zusammenhängen. — Auf diesem Hintergrunde darf man den Vorschlag von Hundt vielleicht etwas anders interpretieren. Man könnte sich vorstellen, daß eine allfällige Resistenzabnahme im Alter auf die Eiweißdenaturierung der Blutkörperchenmembran zurückgeführt werden dürfte.

Ausgehend von dieser etwas andersartigen Arbeitshypothese und im Hinblick auf die Wichtigkeit des ganzen Problems hielten wir es für gerechtfertigt, die Untersuchungen von Hundt nachzukontrollieren. Denn in erster Linie muß mit Sicherheit feststehen, ob im Alter überhaupt eine osmotische Resistenzverminderung der Erythrozyten vorliegt oder nicht. Erst wenn eine solche wirklich nachgewiesen werden kann, dürfen wir uns mit den von Hundt aufgestellten Problemen näher beschäftigen.

Eigene Untersuchungen

Technische Durchführung

Das Ziel unserer Untersuchungen lag darin, die Ergebnisse von Hundt nachzuprüfen, weshalb im wesentlichen die gleiche Versuchsanordnung eingehalten wurde.

Wir sind dabei aus technischen Gründen von einer 1,02%igen Normosallösung ausgegangen und erhielten folgende Verdünnungsreihen: 0,91, 0,79, 0,68, 0,57, 0,46, 0,34 und 0,23%.

Das Blut, aus der Fingerkuppe der Versuchspersonen entnommen, wurde ebenfalls in Erythrozytenpipetten aufgezogen und diese mit Normosallösung aufgefüllt. Lediglich für die Konzentration 0,34% und 0,23% wurden Leukozytenpipetten verwendet, um bei der starken Hämolyse geringere Verdünnung und damit genauere Werte zu erhalten. Nach kräftigem Schütteln (3 Minuten Schüttelmaschine) und einstündigem Aufbewahren im Thermostat bei 37,5° C wurde ausgezählt.

Bei den untersuchten Personen handelt es sich um Angehörige des Basler Altersheims, um Angestellte der Klinik und Studenten. Weiter stellten sich Patienten der chirurgischen Klinik und Poliklinik, jedoch nur Blut-

gesunde, deren Erkrankung nicht auf eine Veränderung der osmotischen Resistenz schließen ließ, zur Verfügung.

In Anlehnung an die Untersuchungen von Hundt haben wir folgende zwei Versuchsreihen gemacht:

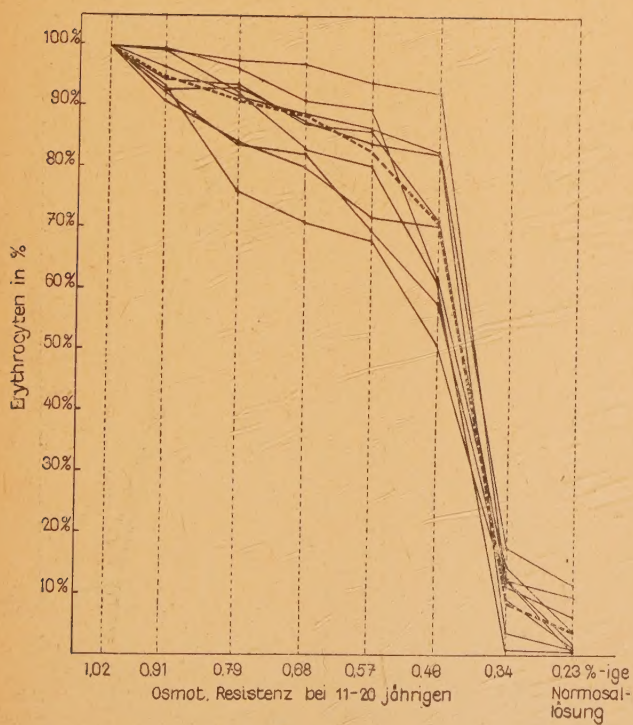
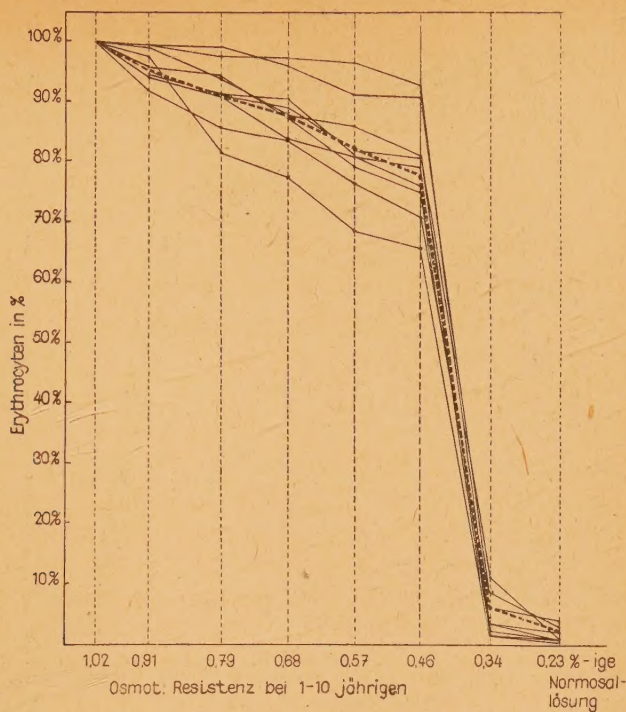
1. Mit vollständiger Verdünnungsreihe untersuchten wir 103 Personen, wobei drei Gruppen von alten Menschen (61—70-; 71—80-; 81- bis 90jährige), drei Gruppen junger Menschen (1—10-; 11—20-; 21- bis 30jährige) gegenübergestellt wurden.
2. Im Rahmen der gleichen Altersklassen wurde das Blut von 120 Personen nur unter Benutzung der Konzentration von 0,34% geprüft.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Abbildungen und Tabellen wiedergegeben. Die Untersuchungsergebnisse jeder einzelnen Versuchsperson sind, nach Altersklassen geordnet, zusammengestellt. Die Resultate zeigen eine deutliche durchgehende Regelmäßigkeit, insofern, als im Röhrchen mit der Konzentration von 0,34% plötzlich ein starkes Abfallen der osmotischen Resistenz festzustellen ist. Diese Feststellung findet sich ohne Unterschied bei sämtlichen Altersklassen.

Wir haben versucht, diese Ergebnisse graphisch darzustellen, indem der Rückgang der Erythrozyten in Prozenten des Ausgangswertes notiert worden ist (Tabelle 2). Die Abbildungen 1—6 vermitteln dies in graphischer Darstellung, woraus sich das gleichlaufende Verhalten der osmotischen Resistenz in den verschiedenen Altersklassen ganz besonders deutlich dokumentiert, gleichfalls in Abbildung 7, bei welcher die Durchschnittswerte aus den einzelnen Altersklassen zusammengestellt sind.

Abb. 1—6. Gestrichelte Linie:
Durchschnittswert aus den ein-
zelnen Kurven



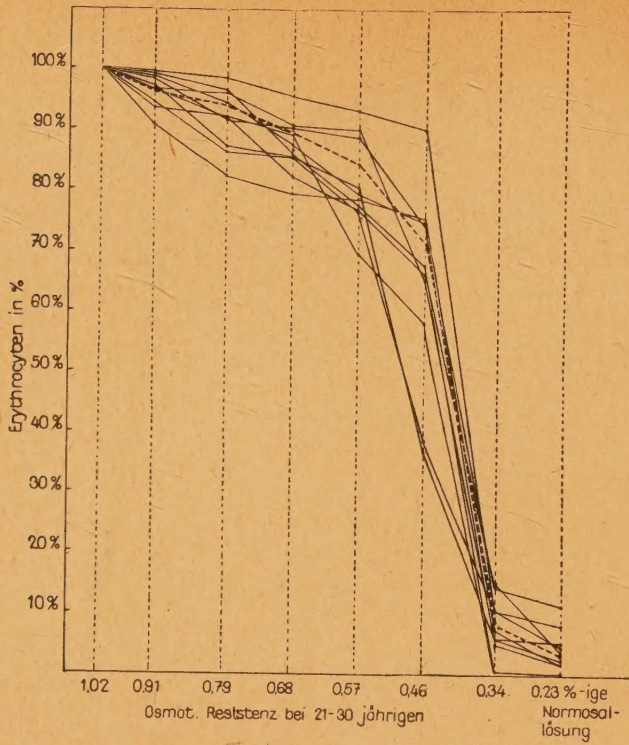


Abb. 3

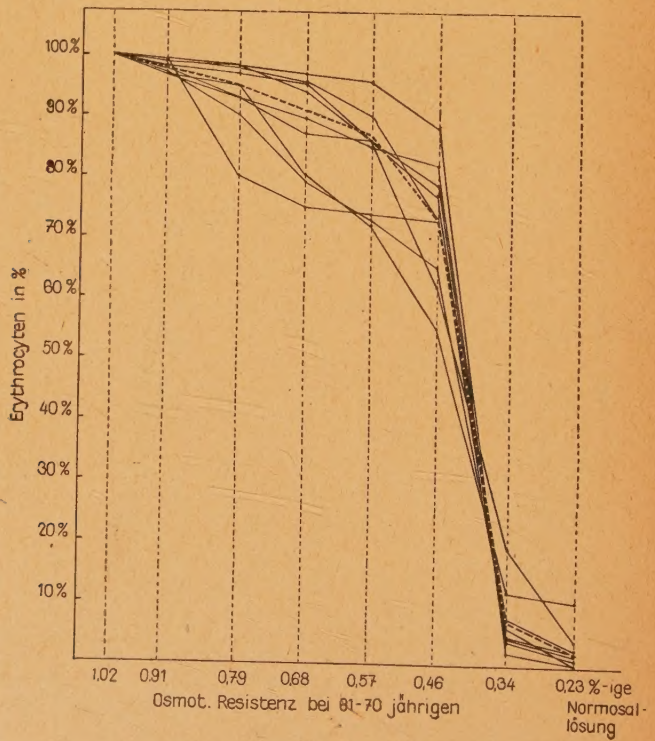


Abb. 4

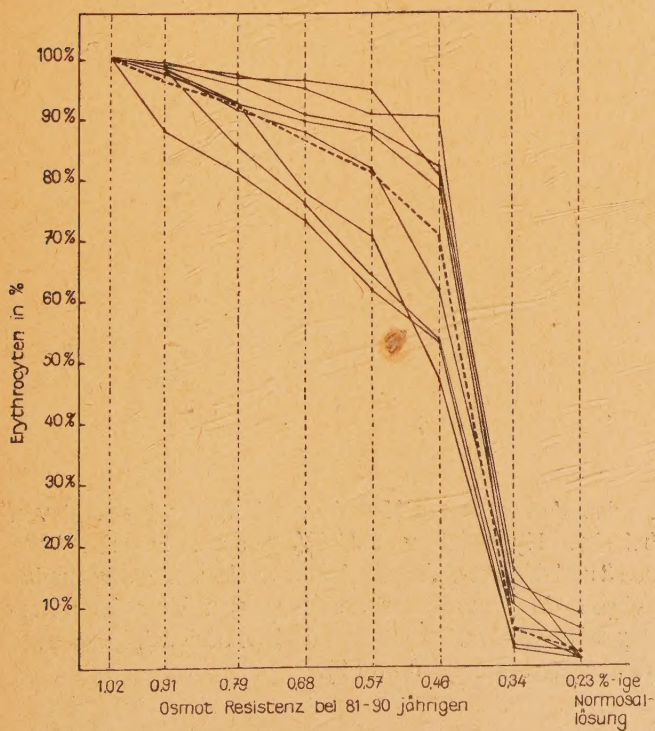
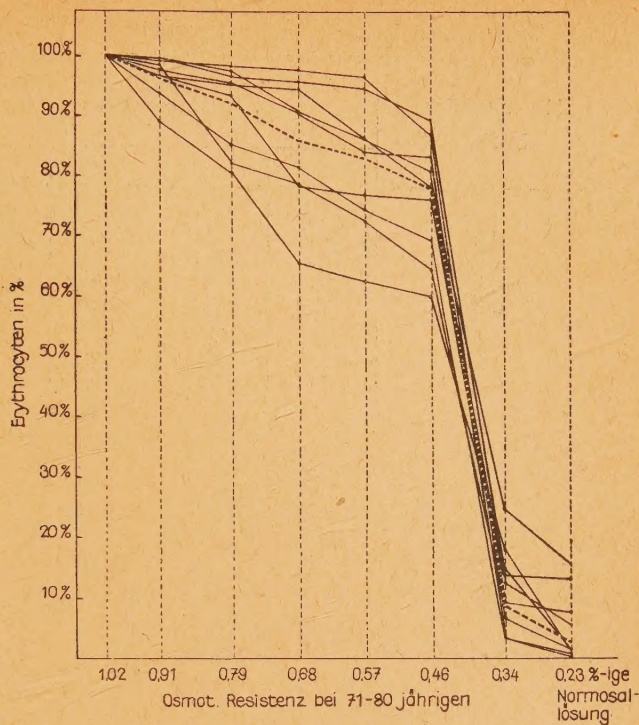


Tabelle 2. Die Durchschnittswerte der einzelnen Altersklassen

Normosallösung in Prozent	Verbleibende Erythrozyten nach Hämolyse, in Prozent des Ausgangswertes angegeben. Jahre					
	1—10	11—20	21—30	61—70	71—80	81—90
1,02	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
0,91	95,7	94,8	96,1	98,1	96,1	95,9
0,79	91,1	90,8	94,0	95,1	92,1	92,3
0,68	87,7	88,7	89,8	91,5	86,3	86,4
0,57	82,8	82,8	84,4	87,4	83,5	81,2
0,46	78,2	70,6	70,3	73,8	78,1	70,7
0,34	6,1	8,5	8,2	7,9	8,4	6,0
0,23	2,0	3,6	3,9	2,8	2,5	2,2

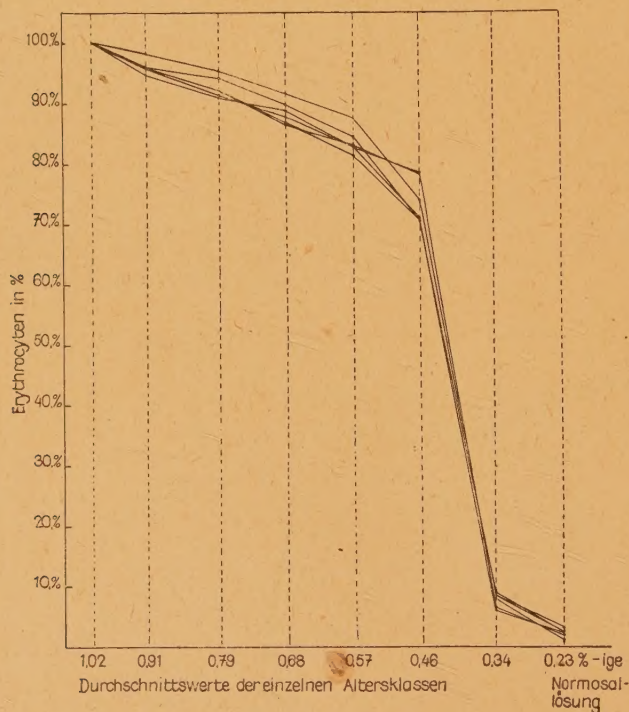


Abb. 7

In Anlehnung an den Vorschlag von Hundt wurde ferner das Blut von 120 Personen nur bei einer Hypotonie von 0,34% geprüft. Die Resultate gehen aus den Tabellen 3 und 4 hervor. Auch bei diesem Untersuchungsmodus konnte keine Abhängigkeit der osmotischen Resistenz vom Alter der untersuchten Personen festgestellt werden. Besonders eindrücklich zeigt dies auch die graphische Darstellung (Abbildung 8 und 9).

Tabelle 3. Verbleibende Erythrozyten nach einstündigem Kontakt mit 0,34%iger Normosallösung in absoluten Zahlenwerten angegeben

1. Altersklasse 1—10 Jahre		2. Altersklasse 11—20 Jahre		3. Altersklasse 21—30 Jahre	
Alter	Erythrozyten	Alter	Erythrozyten	Alter	Erythrozyten
3	716000	19	724000	27	764000
4	560000	19	576000	24	720000
6	482000	18	496000	25	584000
5	476000	20	460000	30	480000
7	412000	16	380000	21	468000
5	334000	18	366000	26	418000
9	310000	18	280000	30	410000
5	296000	11	274000	25	398000
5	278000	18	250000	27	376000
6	258000	15	234000	30	356000
9	242000	11	218000	22	354000
8	170000	11	206000	23	346000
10	102000	15	180000	25	310000
8	72000	16	172000	29	308000
9	64000	13	170000	21	258000
		12	164000	23	254000
		12	150000	29	216000
		15	140000	27	210000
		13	126000	29	196000
		15	110000	24	184000
				22	172000
				30	164000
				24	142000
				25	120000
				22	108000
				27	102000

Im Durchschnitt

1—10	318000	11—20	289000	21—30	320000
------	--------	-------	--------	-------	--------

Tabelle 4. Verbleibende Erythrozyten nach einstündigem Kontakt mit 0,34%iger Normosallösung, in absoluten Zahlenwerten angegeben

4. Altersklasse 61—70 Jahre		5. Altersklasse 71—80 Jahre		6. Altersklasse 81—90 Jahre	
Alter	Erythrozyten	Alter	Erythrozyten	Alter	Erythrozyten
67	780000	76	810000	86	710000
64	732000	74	784000	85	688000
62	648000	79	716000	83	592000
64	644000	77	710000	81	571000
61	636000	73	628000	88	564000
61	508000	71	576000	81	468000
67	460000	78	544000	88	362000
63	440000	75	502000	86	344000
61	432000	76	462000	85	316000
61	412000	78	452000	90	278000
62	384000	75	326000	83	254000
63	366000	77	314000	88	192000
65	364000	77	310000	89	150000
64	360000	78	178000	81	89000

(Fortsetzung s. S. 246)

(Fortsetzung)

4. Altersklasse 61—70 Jahre		5. Altersklasse 71—80 Jahre		6. Altersklasse 81—90 Jahre	
Alter	Erythrozyten	Alter	Erythrozyten	Alter	Erythrozyten
61	308000	71	176000		
68	252000	76	152000		
65	230000	75	146000		
67	220000	75	132000		
63	215000	77	84000		
61	194000	75	76000		
69	182000				
63	178000				
65	176000				
61	84000				
67	76000				
Die Durchschnittswerte					
61—70	372000	71—80	404000	81—90	398000

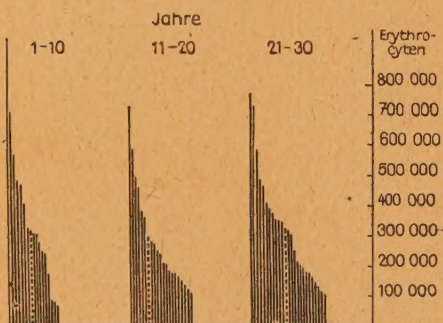


Abb. 8

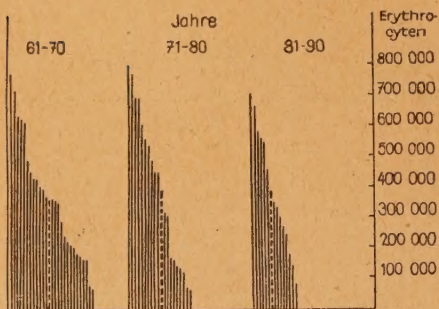


Abb. 9

Zusammenfassung

Der Vorschlag von Hundt, die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen als Alterstest zu benutzen, hat sich auf Grund einer sorgfältigen Nachprüfung als nicht brauchbar erwiesen; denn die Nachprüfung ergab, daß die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen durch das Alter nicht beeinflusst wird. Damit fehlt leider dem an sich interessanten Vorschlag von Hundt die so wichtige Voraussetzung, daß sich das menschliche Alter in einer Erythrozytenpermeabilität dokumentiert.

Schrifttum

- Bürger, M., Altern und Krankheit (Leipzig 1947). — Heilmeyer, Pathologische Physiologie (Jena 1945). — Hundt, Ein biologischer Altersindex. Inauguraldissertation (Bonn 1935). — Ders., Ein biologischer Altersindex (Bonn 1936). — Willenegger, Konservierungsversuche mit Höhenblut. Schweiz. med. Wschr. 1944, 235.